RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DU DÉVELOPPEMENT INDUSTRIEL ET SCIENTIFIQUE

## BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. nº 116.110

N° 6.598 M

Classification internationale:

A 61 k // C 07 d

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

Nouveau médicament anti-tussif et anti-spasmodique.

Société dite : PLURIPHARM résidant en France (Gironde).

Demandé le 28 juillet 1967, à 14<sup>h</sup> 42<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 6 janvier 1969.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 7 du 17 février 1969.)

La présente invention a pour objet; à titre de nouveau médicament doué d'une puissante action antalgique, anti-spasmodique et anti-tussive, un nouveau sel de l'acide phényléthyl barbiturique, le phényléthyl barbiturate de codéine.

Le nouveau sel selon l'invention peut être préparé par la neutralisation de l'acide phényléthylbarbiturique par la coédine, opération réalisée stoechiométriquement en milieu non aqueux. L'évaporation du solvant est conduite sous vide pour ne pas altérer la double liaison de la codéine.

La formule brute de la combinaison saline est  $C_{30}H_{33}O_6N_3$ .

La masse moléculaire est P M = 531 La formule développée est la suivante :

Le nouveau sel selon l'invention se présente sous la forme d'une poudre microscristalline blanche de point de fusion égal à 123 °C au banc de Kofler.

Il est soluble dans l'eau à froid à raison de une partie dans 40 environ à 20 °C.

Il est soluble dans le méthanol, l'éthanol, l'éther diéthylique.

Le nouveau sel présente les propriétés analytiques de l'acide phényléthylbarbiturique, notamment la réaction aux sels de cobalt dite réaction de Parri et la réaction colorée de la codéine au sulfate ferrique à chaud.

Le sel donne aussi la coloration jaune rouge avec le réactif sulfo-acétaldéhyde qui est due à la codéine.

Le dosage des deux constituants par titrimétrie non aqueuse (acide acétique pour la codéine, diméthylformamide pour le barbital) ne semble pas possible. Le phénobarbital est dosé après déplacement par HCl dans l'eau glacée par gravimétrie. La codéine est dosée par colorimétrie ou par gravimétrie de son silicotungstate.

L'étude pharmacodynamique du nouveau médi-9 210343 7

cament a été réalisée par les tests classiques sur les animaux. On a pu mettre en évidence une action antalgique puissante par le test de la dent du lapin, une action anti-spasmodique puissante par le test de l'organe isolé et une action anti-tussive énergique.

En thérapeutique humaine on a trouvé que le nouveau médicament avait des propriétés sédatives et analgésiques chez l'homme aux doses de 0,05 et 0,10 g/jour. Cette nouvelle combinaison n'est pas hypnogène comme le barbiturique seul ni narcotique, elle permet une analgésie générale et une antalgie quel que soit le siège de la douleur, notamment celle concernant la respiration.

L'hydrosolubilité du nouveau médicament permet d'ores et déjà l'utilisation par voic injectable ou sous-cutanée, et la forme suppositoire, prévue pour les troubles naupathiques, ou ceux consécutifs aux accélérations des transports aériens ou cosmiques.

A titre d'exemples on peut citer les observations suivantes :

Observation nº 1.

Un malade de 62 ans, atteint d'un adeno carci-